

51
24 11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MEDICO "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL EN PACIENTES
CON HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA
CONTROLADA**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA :
DR. MIGUEL ANDRES OLMOS OYOLA**



MEXICO D. F.

1990

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO.....	3
PACIENTES Y METODOS.....	4
RESULTADOS.....	7
DISCUSION.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	18

I N T R O D U C C I O N

En multiples informes previos se ha descrito la frecuente relación que existe entre la Hipertensión arterial y la alteración en los hidratos carbono, los transtornos en el metabolismo de la insulina y la asociación con otras enfermedades como la diabetes mellitus, las hiperlipidemias y la obesidad entre otras (1), (2), (3), (4).

Los pacientes hipertensos no controlados tienen niveles mas elevados de insulina que los individuos normotensos y se ha propuesto que la hiperinsulinemia o la resistencia a la insulina sean los causantes de la hipertensión arterial (1), (5), (6), (7). Sin embargo, aun no está bien definido si esta frecuente asociación de hipertensión arterial con hiperinsulinemia es algo casual o la una es consecuencia de la otra.

Los probables mecanismos por los cuales la insulina puede elevar la tensión arterial son: aumento en la reabsorción de sodio a nivel del tubulo distal (6), (7), (8), (9), estimulación del sistema nervioso simpático (6), (7), (10), (11) y acción directa sobre el tono vascular (6), (7), (12).

Es bien conocido que algunos agentes antihipertensivos producen alteraciones en los lípidos y en la tolerancia a los hidratos de carbono. Los diuréticos tiazídicos y de ASA y los

Los bloqueadores (principalmente los no cardioselectivos) son los que con mayor frecuencia se asocian a alteraciones en la tolerancia a la glucosa; en cambio, los agonistas alfa centrales, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los vasodilatadores directos, los bloqueadores alfa-1 periféricos y los bloqueadores de los canales de calcio no producen cambios significativos en la tolerancia a la glucosa en humanos y han sido considerados como los agentes antihipertensivos más apropiados para el tratamiento de la hipertensión en diabéticos. (13), (14).

Estudios anteriores han mostrado que hipertensos tratados con prazosin o captopril durante varias semanas han tenido una reducción en los niveles de insulina plasmática (15), (16). Sin embargo también se ha reportado que el prazosin disminuye la glucemia en ayunas después de 3-6 semanas de tratamiento con dosis habituales (17) y produce un efecto favorable sobre los lípidos (18) disminuyendo el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, la apolipoproteína B y aumentando las lipoproteínas de alta densidad (19), (20). Con el captopril también se ha encontrado mejoría en la curva de tolerancia a la glucosa varias semanas después de su administración (13), (21), (22).

O B J E T I V O

Investigar si con el control de la hipertensión arterial se produce algún cambio en la tolerancia a la glucosa o en los niveles de insulina.

PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron en el estudio a 15 pacientes con hipertensión arterial esencial con edades entre 29 y 61 años, peso corporal no mayor del 20 % del ideal y cifras diastólicas mayores de 95 mm de Hg. Todos se encontraban en buen estado de salud y ninguno ingería medicamentos que afectaran el metabolismo de lípidos o carbohidratos. Se excluyeron aquellos individuos que tuvieran otras enfermedades asociadas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica secundaria, hiperlipidemias, enfermedades endocrinológicas o autoinmunes, cardiopatía isquémica, embarazo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal o eventos vasculares cerebrales previos. El protocolo de estudio fué autorizado por el comité de investigación del hospital de especialidades del Centro Médico La Raza.

Los pacientes fueron informados de los riesgos y beneficios del estudio y se les permitió continuar con sus cotidianos hábitos de dieta, actividad física y consumo de tabaco o alcohol. Luego de 12 horas de reposo mental y físico se les tomaba la tensión arterial en posición supina en el miembro torácico izquierdo con un manómetro de mercurio marca Adex hecho en México con bolsa inflable de 14 cm de diámetro. Se tomó como referencia a los ruidos de Korotkoff en fase 1 y 5. Se le canalizaba luego una vena periférica en el miembro

torácico derecho con Miniflex aguja calibre 19 y se procedía a la realización de la curva de tolerancia con 75 g de glucosa oral: se hacían mediciones basales (dos con intervalo de 15 minutos) y cada 30 minutos durante 2 horas de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la glucemia, la insulina y el péptido c.

Durante la curva permanecían canalizados con una solución fisiológica isotónica con el fin de mantener la vena permeable. Una vez terminada la curva se les permitía ingerir sus alimentos y eran egresados del servicio con tratamiento a base de hidralacina a dosis de 30 mg diarios (10 mg cada 8 horas VO). Cada 3 a 5 días se le hacían mediciones de su tensión arterial, se investigaba sobre efectos colaterales y se hacían los reajustes del medicamento necesarios para mantener una tensión arterial en límites normales (diastólicas menores de 90 mm Hg). Dos semanas después de la primera curva de tolerancia a la glucosa oral se les realizaba otra curva bajo las mismas indicaciones previas y con la medición de los mismos parámetros clínicos y de laboratorio.

El método utilizado para la medición de la insulina sérica fue el radioinmunoensayo en fase sólida con I 125 de Diagnostic Products Corporation (Los Angeles CA90045).

El péptido C se midió radioinmunoensayo, técnica de CIS bioindustries, ref: C-PEP-PR (Compagnie ORIS Industrie S.A Francia). La medición de la glucosa se realizó con técnica enzimática colorimétrica -Test combinación- (Lakeside, Mexico

DF)

Los valores normales de referencia para la insulina fueron de 5-25 UI/ml; para péptido C de 0.8 a 4 ng/ml y de glucemia de 76 a 120 mg/dl.

El análisis estadístico se realizó con la prueba de t pareada considerando que existía significancia si la 0.01 con dos colas.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 15 pacientes (7 de sexo masculino y 8 de sexo femenino) con edad promedio de 41.86 \pm 11.46 años, talla de 163 \pm 0.11cm. peso corporal a su ingreso de 65.86 \pm 10.9 kg y de 65.9 \pm 10.84 al finalizar el trabajo. Al momento de realizar la primera curva de tolerancia a la glucosa oral todos tenían cifras tensionales elevadas y con el tratamiento a base de hidralacina con dosis que variaron entre 30 y 90 mg diarios la tensión arterial se logró disminuir a límites normales (tabla 1).

Los niveles de insulina séricos basales presentaron disminución no significativa luego del control de la tensión arterial ($P < 0.02$ en las basales A y $P < 0.05$ en las basales B). Sin embargo, a los 30, 60, 90, y 120 minutos los niveles de insulina séricos fueron significativamente más bajos en la segunda curva de tolerancia que en la primera ($P < 0.01$); tabla 2 y 3.

El péptido C mostró un comportamiento similar a la insulina presentando valores más bajos después del

tratamiento (tabla 4 y 5). Por problemas técnicos solo obtuvimos las glucemias de las curvas de tolerancia de 10 pacientes. Como se observa en la tabla 6 y 7 las diferencias entre las dos son mínimas no encontrándose significancia estadística.

Finalmente realizamos el análisis de los pacientes en que obtuvimos los resultados completos de insulina, péptido C y glucemia. Los hallazgos coinciden con los ya descritos encontrándose una disminución de los niveles séricos de insulina y péptido C a los 30, 60, 90 y 120 minutos ($P < 0.01$). tablas 8, 9, 10 y 11.

Ninguno tuvo efectos colaterales con el uso de la hidralacina excepto en un paciente en donde se presentó un aumento moderado de la frecuencia cardíaca inicialmente. Durante las dos horas en que se realizaba la curva de tolerancia a la glucosa no hubo variaciones importantes en las cifras de tensión arterial.

Tabla-1

Efectos de la Hidralacina sobre la TA en 15 pacientes

<u>Pacientes</u>	<u>CTGO</u>	<u>#1</u>	<u>(X)</u>	<u>CTGO</u>	<u>#2</u>	<u>(X)</u>
1.....		148/108.....				142/86
2.....		156/104.....				138/80
3.....		188/108.....				144/89
4.....		136/98.....				126/78
5.....		154/109.....				142/86
6.....		160/106.....				140/87
7.....		146/103.....				132/80
8.....		152/104.....				134/80
9.....		140/102.....				140/90
10.....		140/104.....				130/82
11.....		152/110.....				142/96
12.....		140/102.....				138/80
13.....		154/100.....				140/84
14.....		174/120.....				130/84
15.....		138/94.....				130/82

Tabla 2.- Insulina sérica en las curvas de tolerancia a la glucosa oral 1 y 2 (\bar{X} y SD)

<u>CTGO #1</u>	<u>CTGO # 2</u>
BA: 15.33 + 9.67	BA: 14.73 + 9.14
BB: 15.34 + 9.68	BB: 14.14 + 9.80
30': 91.39 + 58.58	30': 51.55 + 35.53
60': 119.29 + 49.88	60': 65.19 + 40.13
90': 113.88 + 48.93	90': 60.94 + 33.66
120': 88.42 + 42.85	120': 49.21 + 30.11

Tabla 3.-

\bar{d} Insulinas	t	< P
BA: 0.59 + 0.8	2.85	0.02 NS
BB: 1.22 + 2.02	2.33	0.05 NS
30': 39.89 + 36.46	4.23	0.01
60': 54.1 + 29.57	7.08	0.01
90': 52.94 + 42.17	4.88	0.01
120': 39.22 + 26.60	5.71	0.01

 Tabla 4. - Peptido C Sérico en las curvas de tolerancia a la
 glucosa oral 1 y 2 (\bar{X} y SD)

CTGO #1		CTGO # 2
BA:	1.42 + 0.95	BA: 1.30 + 0.82
BB:	1.42 + 0.95	BB: 1.30 + 0.81
30':	3.93 + 2.10	30': 2.16 + 1.47
60':	4.63 + 2.43	60': 2.41 + 1.86
90':	5.15 + 3.76	90': 2.45 + 2.04
120':	4.35 + 3.76	120': 2.51 + 2.35

 Tabla 5. -

d Peptido	t	P
BA: 0.083 + 0.26	1.23	0.02 NS
BB: 0.11 + 0.21	2.02	0.05 NS
30': 1.76 + 1.23	5.54	0.01
60': 2.21 + 1.41	6.07	0.01
90': 2.70 + 2.26	4.62	0.01
120': 1.84 + 2.14	3.33	0.01

 Tabla 6.- Glucemias de la de las curvas de tolerancia 1 y 2
 de 10 pacientes (\bar{X} y SD)

<u>CTGO #1</u>	<u>CTGO # 2</u>
BA: 86.88 + 15.06	BA: 85.5 + 15.20
BB: 90.7 + 20.11	BB: 83.7 + 14.13
30': 130.6 + 20.52	30': 132.8 + 14.79
60': 137.9 + 21.60	60': 140 + 27.81
90': 129.7 + 22.55	90': 133.7 + 33.60
120': 127.3 + 27.26	120': 130.9 + 33.4

 Tabla 7.-

\bar{d} glucemias (1-2)

BA: 1.3 + 21.75
BB: 7 + 25.15
30': -2.2 + 28.88
60': -2.1 + 26.94
90': -4 + 27.03
120': -3.6 + 39.44

 Tabla .- 8 Insulinas séricas en las curvas de tolerancia 1 y 2
 de 10 pacientes (\bar{X} y SD).

CTGO #1	CTGO #2
BA: 18.45 + 10.42	BA: 17.79
BB: 18.48 + 10.44	BB: 17.8
30': 107.33 + 62.95	30': 64.66 + 36.23
60': 132.54 + 50.44	60': 80.92 + 40.65
90': 118.89 + 46.87	90': 75.75 + 30.13
120': 99.56 + 45.15	120': 62.62 + 28.02

 Tabla .- 9

\bar{d} insulinas (10 pacientes)	t	<P
BA: 0.66 + 0.79	2.64	0.05 NS
BB: 0.68 + 0.82	2.62	0.02 NS
30': 42.69 + 42.06	3.20	0.01
60': 51.62 + 28.90	5.64	0.01
90': 43.14 + 39.83	3.42	0.01
120': 36.91 + 25.97	4.49	0.01

 Tabla 10 - Péptido C sérico en las curvas de tolerancia 1 y 2
 de 10 pacientes (\bar{X} y SD).

CTGO #1	CTGO #2
BA: 1.74 + 1.02	BA: 1.56 + 0.89
BB: 1.74 + 1.02	BB: 1.56 + 0.89
30': 4.24 + 2.31	30': 2.44 + 1.64
60': 5.17 + 2.48	60': 2.99 + 2.09
90': 6.14 + 4.11	90': 3.19 + 2.15
120': 5.5 + 4.10	120': 3.43 + 2.41

 tabla 11 .-

\bar{d} Péptido	C(10 pacientes)	t	(P
BA: 0.18 + 0.23		2.74	0.05 NS
BB: 0.17 + 0.24		2.23	0.05 NS
30': 1.80 + 1.36		4.18	0.01
60': 2.18 + 1.16		5.94	0.01
90': 2.95 + 2.42		3.85	0.01
120': 2.06 + 2.42		2.69	0.02 NS

D I S C U S I O N

En nuestro estudio se demuestra que con el control de la hipertensión arterial los niveles séricos de insulina y péptido C presentan menos elevación luego del consumo de glucosa oral sin modificarse en forma significativa las cifras de glucemia. Lo anterior sugiere que controlando la hipertensión arterial se produce mejoría en la sensibilidad a la insulina.

Arthur y col (15) encontraron también una disminución de los niveles de insulina durante el día después del tratamiento de hipertensión arterial con prazosin; ellos sugirieron que este fenómeno al igual que la mejoría en las lipoproteínas eran producidos por el prazosin por una acción aún no bien conocida.

Pollare y col (16) demostraron también en su estudio que controlando la hipertensión arterial con captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, se incrementaba en un 11% la sensibilidad a la insulina. Hallazgos similares ya se habían publicado con la utilización de este medicamento durante periodos cortos de tratamiento (23) (24). El mecanismo de acción por lo cual el captopril produce esta mejoría en la sensibilidad es desconocido aunque se ha propuesto que el acúmulo de bradicinina local o los efectos hemodinámicos de la droga produciendo vasodilatación y favoreciendo el acceso de la insulina y la glucosa a los tejidos periféricos

principalmente al músculo esquelético sean unas de las probables acciones. (16) (25).

Nosotros utilizamos hidralacina para el tratamiento de la hipertensión de éstos pacientes no con el fin de investigar sus acciones metabólicas o por considerarla un medicamento ideal sino por que es un medicamento del cual no se conoce que existan efectos colaterales sobre los hidratos de carbono. Con esto podíamos analizar con mas libertad los efectos que produce el control de la hipertensión arterial sobre los hidratos de carbono y la insulina.

Este estudio sugiere que la mejoría en la sensibilidad a la insulina luego de controlar la hipertensión arterial es producto del control de la hipertensión en sí y no de los efectos benéficos de ciertos medicamentos sobre el metabolismo de los carbohidratos. No fue nuestro propósito investigar los mecanismos por los cuales se produce éste fenómeno.

Como ya se mencionó anteriormente la insulina tiene acciones que podrían elevar la tensión arterial como son la reabsorción de sodio en el túbulo distal, la estimulación del sistema nervioso simpático y una probable acción directa sobre el tono vascular. Sin embargo, durante las curvas de tolerancia a la glucosa, en donde se obtuvieron hiperinsulinemias importantes a los 30, 60, 90 y 120 minutos no observamos cambios en las cifras tensionales, por lo que

nuestro estudio indica que en forma aguda la hiperinsulinemia no produce cambios en la tensión arterial. En forma crónica tampoco se ha demostrado que la hiperinsulinemia sea uno de los causantes de la elevación de la tensión arterial.

Con los hallazgos anteriores podríamos suponer que en esta asociación de hipertensión arterial sistemática y disminución de la sensibilidad a la insulina, el fenómeno inicial es la hipertensión.

B I B L I O G R A F I A

1. Ferrannini E, Buzzicoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-7.
2. Staunton JL, Braitman LE, Riley A, Khoo C-S, Smith JL. Demographic, dietary, life style and anthropomorphic correlates of blood pressure. *Hypertension* 1982; 4 (suppl III): III-135-III-142.
3. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglycedide levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* 1981; 30:165-71.
4. Manicardi V, Camellini L, Belloidi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-04.
5. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin

- and blood pressure in obesity. Hypertension 1985; 7: 702-06.
6. Reaven GM, Hoffman BB. A role Insulin in the aetiology and course of hypertension ?. Lancet 1987; 22: 435-06.
7. O'hare JA. The Enigma of insulin resistance and hypertension. Insulin resistance, blood pressure, and the circulation. Am J Med 1988; 84: 505-08.
8. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus Z. The effects of glucose and insuline on renal electrolyte transport. J Clin Invest 1976; 58: 83-90.
9. DeFronzo RA, Cooke C, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin an renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 1975; 55: 845-55.
10. Minaker KL, Rowe JW, Young BJ, Sparrow D, Pallotta AJ, Lansberg. Effect of on insulin stimulation of sympathetic nervous system activity in man. Metabolism 1982; 31: 1181-84.
11. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension an analytical review. Hypertension 1983; 1: 86-97.
12. Alexander WD, Oake RJ. The effect insulin on vascular reactivity to norepinephrine. Diabetes 1977; 26: 611- 14.

13. Houston MC. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. *Am Heart J* 1988; 115: 640- 56.
14. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I, Alberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men?. *Br Med J* 1989; 298: 1147- 52.
15. Swislocki A, Hoffman BB, Sheu WH, Chen I, Reaven GM. Effect of prazosin treatment on carbohydrate and lipoprotein metabolism in patients with hypertension. *Am J Med* 1989; 86: 14-18.
16. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868- 73.
17. Bauer JH, Jones LB, Gaddy P. Effects of prazosin therapy on BP, renal function, and body fluid composition. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1196- 1200.
18. Takiyuddin MA, Cervenka JH, Dinh T, Witztum JL, O'Connor T. Selective alpha-blockade versus antidiuretic converting enzyme inhibition as initial antihypertensive therapy. *Am J Med* 1989; 86: 32- 35.
19. Karge WH, Weiner EJ, Kowualla MC, Graham RM, Nicolosi RJ.

Effects of prazosin on hemodynamics, hemostasis, and serum lipid and lipoprotein levels in normal and hypercholesterolemic monkeys. *Am J Med* 1989; 86: 19- 23.

20. Flamenbaum W. Metabolic consequences of antihypertensive therapy. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 875- 80.

21. Ferriere M, Lachkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Mirouze J. Captopril and insulin sensitivity. *Ann Intern Med* 1985; 102: 134- 5.

22. Costa FV, Borghi C, Mussi A, Ambrosioni E. Hypolipidemic effects of long-term antihypertensive treatment with captopril. *Am J Med* 1988; 84: 159- 61.

23. Zaveroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L. Risk Factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-6.

24. Ferriere M, Lachkar H, Richard J-L, Bringer J, Orsetti A, Mirouze J. Captopril and Insulin sensitivity. *Ann Intern Med* 1985; 102:134- 5.

25. Jauch K-W, Hartl W, Guenther B, Wicklmayr M, Rett K, Dietze G. Captopril enhances insulin responsiveness of forearm muscle tissue in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 448- 54.

26. Rett K, Lotz N, Wickmayr M, et al. Verbesserte insulin
wirkung durch ACE/Hemlung being Typ II-diabetiker. Dtsch Med
Wochenschr 1988; 113: 243- 9.